

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



特 許 願 (1)



昭和50年7月25日

特許庁長官 齊 藤 英 雄 殿

1 発明の名称

インダゾール誘導体の製法

2 発明者

東京都世田谷区松原2-20-2 大谷荘
藤 村 保 夫
(ほか5名)

3 特許出願人

東京都北区浮間5丁目5番1号
(331) 中外製薬株式会社
代表者 上 野 公 夫

4 代理人

〒171 東京都豊島区高田3丁目41番8号
中外製薬株式会社 内 務 課
安 藤 隆 雄

正 本



50 090172

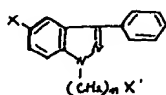
明 細 書

1. 発明の名称

インダゾール誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示し、X'はハロゲン原子を示し、nは2または3の整数を意味する。)で表わされる化合物に、一般式



(式中R₁およびR₂は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を意味し、場合により両者は窒素原子と一緒に連結して低級アルキル基、フェニル基により置換されていてもよい異項環を形成してもよく、nは2または3の整数を意味する。)で表わされる化合物と反応させることを特徴とする一般式、

(1)

公開特許公報

①特開昭 52-14765

③公開日 昭52.(1977) 2. 3

②特願昭 50-90172

②出願日 昭50.(1975) 7. 25

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号	7306 44	6617 44
6804 44	7043 44	5921 44
7169 44	6617 44	5921 44
6855 44	6617 44	5921 44

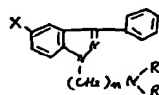
⑤2日本分類

16 E36
16 E43/1
16 E45/1
16 E462
30 G133.2/1
30 G133.6
30 G133.3/1
30 G133.4
30 H111
30 H112.1
30 H22

⑤1 Int. Cl²

C07D231/56
C07D401/06
C07D403/06
C07D413/06
A61K 31/415
A61K 31/445
A61K 31/495
A61K 31/515

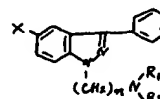
最終頁へつづ



(式中X、R₁、R₂およびnは前記の意味と有する)で表わされるインダゾール誘導体の製法、

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式

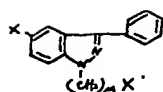


(I)

(式中Xは水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示し、R₁およびR₂は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を意味し、両者は窒素原子と一緒に連結して低級アルキル基、フェニル基により置換されていてもよい異項環を形成してもよく、nは2または3の整数を意味する。)で表わされるインダゾール誘導体の製法に関する。

本発明によれば、式(I)の化合物は、一般式

(2)



(I)

(式中Xは前記の意味を有し、X'はハロゲン原子を意味する。)で表わされる化合物に、一般式



(II)

(式中R₁およびR₂は前記の意味を有する)で表わされる化合物を反応させることにより得られる。式(II)の化合物において、R₁とR₂が連結して異環環残基を形成する場合に、さらに他のヘテロ原子を介在してもよく、例えばモルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基等があげられ、これらの異環環残基はさらにメチル基等の低級アルキル基またはフェニル基等の置換基を有することができ、

本発明を実施するに際して、式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応は適当な有機溶媒例えば、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン等の中で行なわれる。反応は室温ないしそれ以上の温度で好ましくは溶媒の還流温度で行なわれ、反応時間は1〜25時間、好ましくは2〜20時間で

(3)

10分間撹拌した後、ジブロムエタン~~4.0g~~^{8.0g}を加え~~室温~~^{室温}で1時間撹拌する。その後反応液をベンゼンで抽出し水洗、苧硝にて乾燥し、減圧濃縮すると、1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-クロロインダゾールを4.8g得る。これをメタノールより再結晶すると融点97〜98℃を示す。

元素分析値 C₁₇H₁₄NaClBr として

	C	H	N
計算値(%)	53.68	3.60	8.35
実測値(%)	53.50	3.56	8.27

このようにして得る1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-クロロインダゾール3.4gをベンゼン50mlにとかし、モルホリン1.8gを加え加熱還流を10時間行なう。

反応後析出した不溶物を濾過し、濾液を水洗、苧硝にて乾燥し減圧濃縮すると1-モルホリノエチル-3-フェニル-5-クロロインダゾールを2.8g得る。常法により塩酸塩としてエタノール-エーテルより再結晶すると融点226〜9℃を示す。

(5)

ある。

式(III)の化合物は式(II)の化合物に対し、等モルないしは過剰モル量使用するのが好ましい。

この反応において、脱ハロゲン化剤として例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を使用するか、または化合物(II)それ自体を脱ハロゲン化剤として使用してもよい。

目的物(I)は常法により塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩またはシエウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩等の有機酸塩とすることもできる。

本発明により得られる式(I)の化合物は中枢神経抑制作用、抗うつ作用、抗炎症作用、循環器系作用等を有する医薬品として有用である。

なお化合物(I)は新規物質であり例えば、3-フェニルインダゾール類にアルキレンジハライドを反応させることにより容易に得ることができ、

次に実施例を挙げて説明する。

実施例1

3-フェニル-5-クロロ-インダゾール4.6gをジメチルホルムアミド70mlにとかし、50%含有水素ナトリウム⁽¹⁶⁾1.15gを加え、室温にて

(4)

元素分析値 C₁₇H₁₄NaOCl₂ として

	C	H	N
計算値(%)	60.32	5.60	11.11
実測値(%)	60.45	5.49	11.02

実施例2

3-フェニル-5-メチル-インダゾール4.17gをジメチルホルムアミド40mlにとかし、^{加え室温にて10分間撹拌した後ジブロムエタン4.0g}50%含有水素ナトリウム1.15gを加え、50℃で1時間撹拌する。その後反応液をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥し減圧濃縮すると1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として5.0g得る。

このようにして得る1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール2.0gをエタノール30mlにとかし、ジエチルアミン5mlを加え還流撹拌を5時間行なう。

その後反応液を減圧濃縮し残渣をベンゼンにとかし水洗、乾燥し濃縮すると1-ジエチルアミノエチル-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として1.7g得る。これを常法により塩

(6)

酸塩としエタノール-エーテルから再結晶すると
融点131~133℃を示す。

元素分析値 $C_{10}H_{16}N_2O_2$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.85	7.62	12.22
実測値(%)	69.91	7.49	12.11

実施例3

実施例2で得た1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.0gとエタノール30mlにとかし、モノメチルアミン40%水溶液8mlを加え還流撹拌を2時間行なう。反応液を濃縮し残渣をベンゼンにとかし水洗、乾燥、濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-モノメチルアミノエチル-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として1.5g得る。このものを常法によりシユウ酸塩とし、メタノールより再結晶すると分解点217~8℃を示す。

元素分析値 $C_{11}H_{14}N_2 \cdot \frac{1}{2} C_{10}H_8O_4$ として

(7)

含有水素ナトリウム1.152gを加え、室温で10分間撹拌し、1,3-ジブロムプロペン10gを滴下し70℃で45分間撹拌する。その後ベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを4.0g得る。

このようにして得た1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール2.0gとエタノール50mlにとかし、ジメチルアミン40%水溶液5mlを加え、還流撹拌を1,3-ジブロムプロペン10gを滴下し70℃で45分間撹拌する。その後ベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを4.0g得る。

このようにして得た1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール2.0gとエタノール50mlにとかし、ジメチルアミン40%水溶液5mlを加え還流撹拌を2時間30分行なう。その後反応液を濃縮し残渣をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを4.0g得る。

(9)

	C	H	N
計算値	69.66	6.50	13.54
実測値	70.08	6.40	13.60

実施例4 (実施例2で得た)

1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.0gとエタノール50mlにとかし濃アンモニア水20mlを加え、60℃、15時間撹拌する。^(ベンゼンにとかし、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムクロマトに付し、)1-フェニルエチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール1.5gと油状物として得る。これを常法によりシユウ酸塩とし、メタノールより再結晶すると分解点213~4℃を示す。

元素分析値 $C_{16}H_{14}N_2 \cdot \frac{1}{2} C_{10}H_8O_4$

	C	H	N
計算値(%)	64.95	6.41	13.37
実測値(%)	65.19	6.22	13.31

実施例5

3-フェニル-5-メチルインダゾール4.17gとジメチルホルムアミド40mlにとかし、50%

(8)

出し、水洗、乾燥、濃縮すると1-ジメチルアミノプロピル-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として1.4g得る。このものを常法により塩酸塩とし、テトラヒドロフランより再結晶すると融点139~140℃を示す。

元素分析値 $C_{11}H_{14}N_2$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.18	7.33	12.74
実測値(%)	69.11	7.18	12.58

実施例6

実施例5で得た1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.0gとエタノール50mlにとかし、モノメチルアミン40%水溶液10mlを加え還流撹拌を2時間行なう。反応液を濃縮し、残渣をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、濃縮すると1-(3-モノメチルアミノプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として2.4g得る。このものを常法により塩酸塩とし、エタノール-エーテル混合液より再結晶すると融点148~149℃を示す。

(10)

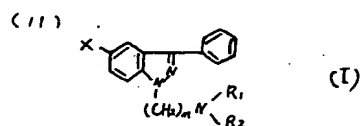
元素分析値 $C_{10}H_{12}N_3Cl$ として

	C	H	N
計算値(%)	68.45	7.02	13.30
実測値(%)	68.60	7.15	13.45

実施例 7

3-フェニルインダゾール 8.8 g とジメチルホルムアミド 60 ml にとかし、50% 含有水素化ナトリウム 1.15 g を加え室温で 30 分撹拌する。次いで、1-ブロム-3-フロロプロピル 4.7 g を滴下し 50°C で 40 分撹拌する。反応液をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、濃縮すると 1-(3-フロロプロピル)-3-フェニルインダゾールを 4.1 g 得る。

このようにして得た 1-(3-フロロプロピル)-3-フェニルインダゾール 2.0 g をベンゼン 30 ml にとかし、モルホリン 1.5 g を加え還流を 20 時間行なう。反応液を水洗、乾燥、濃縮すると 1-モルホリノプロピル-3-フェニルインダゾールを 1.8 g 得る。常法により塩酸塩とし、エタノール-エーテルより再結晶すると融点 187°C



特開 昭52-14765 (4)

189°C と示す。

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_3OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	67.12	6.76	11.74
実測値(%)	67.09	6.78	11.44


実施例 8 ~ 20.

実施例 1 と同様にして処理して次表に示す化合物が得られる。

(12)

実施例番号	X	n	N $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$	融点 °C	元素分析値 (%)	C	H	N
8	CH ₃	2	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ N-CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	191 ~ 192	$C_{10}H_{12}N_3Cl$ として 計算値 実測値	68.45 68.42	7.02 7.17	13.30 13.28
9	H	2	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ N-CH_3 \end{matrix} \cdot HCl \cdot H_2O$	114 ~ 118	$C_{19}H_{24}N_3Cl \cdot H_2O$ として	65.60 65.16	7.53 7.25	12.08 11.79
10	Br	3	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ N-CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	149 ~ 150	$C_{18}H_{22}N_3Cl \cdot Br$ として	54.77 54.35	5.36 5.46	10.65 10.17
11	H	3	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ N-CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	201 ~ 202	$C_{21}H_{26}N_3Cl$ として	70.87 71.11	7.36 7.39	11.81 11.89
12	CH ₃	3	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ N-CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	222 ~ 223	$C_{22}H_{28}N_3Cl$ として	71.43 71.50	7.63 7.61	11.36 11.47
13	H	3	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ N-CH_3 \end{matrix} \cdot 2HCl \cdot H_2O$	222 ~ 224	$C_{24}H_{30}N_3Cl_2 \cdot H_2O$ として	59.29 59.54	7.11 7.02	13.17 13.23
14	CH ₃	3	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ N-CH_3 \end{matrix} \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$	226 ~ 228	$C_{22}H_{30}N_3Cl_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として	61.39 61.10	7.25 7.01	13.02 13.05
15	CH ₃	3	$\begin{matrix} N-CH_2-CH=CH_2 \\ N-CH_2-CH=CH_2 \end{matrix} \cdot HCl$	81 ~ 82	$C_{23}H_{28}N_3Cl$ として	72.33 72.74	7.39 7.88	11.00 11.07
16	CH ₃	3	$\begin{matrix} N-CH_3 \\ N-CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	195 ~ 200	$C_{27}H_{31}N_3Cl$ として	72.55 72.46	6.99 7.02	12.53 12.57
17	H	3	$NHCH_3 \cdot \begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}$	197 ~ 198	$C_{19}H_{24}N_3O_4$ として	64.21 64.26	5.91 5.95	11.82 11.97
18	Cl	3	$NHCH_3 \cdot \begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}$	203 ~ 204	$C_{17}H_{20}N_3O_4Cl$ として	58.54 58.89	5.17 5.16	10.78 10.58

(13)

19	CH ₃	3	NH ₂ ·HCl	161~163	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ Cl E12	67.65 67.64	6.68 6.76	13.92 13.63
20	Cl	3	N(CH ₃) ₂ -  ·HCl	115~116	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ Cl ₂ E12	67.61 67.71	5.91 5.89	9.86 10.08

代理人 安藤 意 章



(14)

5. 添付書類の目録

- | | |
|----------|-----|
| (1) 明細書 | 1 通 |
| (2) 願書副本 | 1 通 |
| (3) 委任状 | 1 通 |

庁内整理番号

592144

6. 前記以外の発明者

埼玉県上尾市大字小敷谷 84501

西上尾第1団地 10200406

水野 洋 幸

東京都東久留米市南沢 5011012

新藤 実

埼玉県川越市大字今福 728028

柿本 守夫

埼玉県上尾市大字上字堀下 340

シラコバト団地 60202

岩崎 勇

東京都保谷市本町 502016

池田 勇五

⑤2 日本分類

30 H321

⑤1 Int. Cl²

(C07D401/06

C07D231/56

C07D295/12)

(C07D403/06

C07D231/56

C07D295/12)

(C07D413/06

C07D231/56

C07D295/12)